低出生重对仔猪免疫功能的影响及精氨酸的营养效应

田一航　陈代文　余　冰　何　军　虞　洁　毛湘冰　罗玉衡　黄志清　罗钧秋　郑　萍*

（四川农业大学动物营养研究所，动物抗病营养教育部重点实验室，雅安 625014）

摘　要：本研究旨在探讨低出生重（LBW）对仔猪免疫功能的影响及饲粮添加精氨酸的营养效应。试验选用 30 头 4 日龄的仔猪，包括 10 头正常出生重（NBW）和 20 头 LBW 仔猪，NBW 仔猪饲喂基础饲粮（I组），LBW 仔猪分别饲喂基础饲粮（II组）和在基础饲粮中添加 1.0% *L*-精氨酸的饲粮（III组），人工乳饲喂 21 d。结果表明：1）与I组相比，II组仔猪末重、平均日增重（ADG）和平均日采食量（ADFI）显著降低（$P<0.05$），血清免疫球蛋白 G 含量显著降低（$P<0.05$），脾脏肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-10 和转化生长因子-β1 表达量显著降低（$P<0.05$），脾脏 Toll 样受体 2、核转录因子-κB、髓样分化因子 88（*MyD*88）和 p38 丝裂原活化蛋白激酶（*p*38 *MAPK*）表达量显著降低（$P<0.05$），胸腺 *MyD*88 和 *p*38 *MAPK* 表达量显著降低（$P<0.05$），胸腺精氨酸酶 2（*ARG*2）表达量显著降低（$P<0.05$）。2）与II组相比，III组仔猪末重、ADG 和 ADFI 显著提高（$P<0.05$），料重比有降低的趋势（$P=0.07$），脾脏指数显著提高（$P<0.05$），胸腺指数有提高的趋势（$P=0.07$），血清免疫球蛋白 A（IgA）含量显著提高（$P<0.05$），血清免疫球蛋白 M（IgM）含量有提高趋势（$P=0.05$），脾脏干扰素-γ(*IFN-γ*)表达量显著提高（$P<0.05$），脾脏 *p*38 *MAPK* 表达量有提高的趋势（$P=0.08$）。综上，在本试验条件下，与 NBW 相比，LBW 降低仔猪生长性能、血清 IgG 含量、脾脏细胞因子基因表达量、脾脏和胸腺免疫相关基因表达量和胸腺 *ARG*2 表达量；饲粮添加 1.0%精氨酸提高 LBW 仔猪生长性能、血清 IgA 和 IgM 含量、脾脏指数和脾脏 *IFN-γ*表达量，说明饲粮添加精氨酸有改善 LBW 仔猪免疫功能的作用，部分指标可达到 NBW 仔猪的水平。

关键词：低出生重；精氨酸；脏器指数；免疫；细胞因子

中图分类号：S828　　文献标识码：A　　文章编码：

遗传育种技术的发展和饲养管理的改善虽然提高了母猪的窝产仔数，但是也提高了低出生重仔猪数量[1]，自然发生的低出生重仔猪比例高达 15%~20%[2-3]。低出生重显著提高仔猪断奶前死亡率和发育不良比例[4]，造成饲养管理所投入的精力和资本增加。宫内发育迟缓（intrauterine growth retardation，IUGR）即哺乳动物妊娠期胚胎或胎儿发育受阻，是低出生

收稿日期：2018–05–10

基金项目：国际自然基金青年项目（31501963）

作者简介：田一航（1993—），女，贵州铜仁人，硕士研究生，从事猪的营养研究。E-mail: 1041365342@qq.com

*通信作者：郑　萍，副研究员，硕士生导师，E-mail: zpind05@163.com

重仔猪产生的主要原因[2,5]。前人研究表明，与正常出生重仔猪相比，IUGR 仔猪胸腺双阳性（$CD4^+CD8^+$）细胞占总 T 细胞的比例[6]、外周血淋巴细胞对脂多糖（LPS）和刀豆素 A（ConA）刺激的反应[7]和血清免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)和免疫球蛋白 M（IgM）含量[8-9]均显著降低。

精氨酸是幼龄哺乳动物所必需的氨基酸，在体内既参与蛋白质的合成，又是一氧化氮、多胺、肌酸和胍丁胺合成的前体[10]。哺乳仔猪 7~14 日龄，血液循环中精氨酸及其前体瓜氨酸、鸟氨酸的含量显著降低[11-12]。前人研究表明，单头 7 日龄的哺乳仔猪每天精氨酸的需要量为 2.7 g，而猪乳只能提供 1.06 g[13-14]。Kim 等[15]在哺乳仔猪配方乳中添加精氨酸，显著提高了仔猪血浆将氨酸含量和生长性能。将氨酸在免疫调节中具有重要作用，正常条件下，饲粮添加 0.2%和 0.8%精氨酸使 14 日龄仔猪脾脏指数分别提高 32%和 14%，饲粮添加 0.6%精氨酸使其胸腺指数提高 150%[16]。免疫抑制条件下，饲粮添加精氨酸显著提高了仔猪脾脏和胸腺指数、外周血白细胞数量和淋巴细胞比例、血清 IgA 含量和干扰素–γ（*IFN*-γ）表达量[17-18]。免疫激活条件下，饲粮添加精氨酸显著降低仔猪血清 IFN-γ和白细胞介素–6（IL-6）含量和肝脏肿瘤坏死因子–α（TNF-α）含量，抑制 Toll 样受体 4（TLR4）信号通路的过度激活[19-20]。

低出生重影响仔猪免疫功能，而精氨酸在免疫调节中具有重要作用。因此本试验通过比较低出生重仔猪和正常初生重仔猪的免疫功能，并在饲粮中添加精氨酸饲喂低出生重仔猪，考察精氨酸添加对低出生重仔猪的免疫功能的影响。

1　材料与方法

1.1　试验动物与试验设计

试验所用仔猪从 72 头体况接近、胎次相近和产期一致的母猪所产“杜×长×大”新生仔猪中选取。根据前人研究[21-22]确定选择标准，首先标记出 16 头 1.4~1.6 kg 的正常初生重仔猪和 72 头 0.8~1.0 kg 的低出生重仔猪。4 日龄时，再按照体重接近和性别比例一致的原则从标记过的仔猪中选取 30 头仔猪，包括 10 头正常出生重仔猪和 20 头低出生重仔猪，正常出生重仔猪饲喂基础饲粮（I组），10 头低出生重仔猪饲喂基础饲粮（II组），另外 10 头低出生重仔猪饲喂在基础饲粮中添加 1.0% *L*–精氨酸的试验饲粮（III组），人工乳饲喂 21 d。

1.2　试验材料

L–精氨酸由日本味之素公司提供，纯度为 99%，*L*–丙氨酸由上海易蒙斯公司提供，纯度为 99%。

1.3　试验饲粮

饲粮为人工乳，由代乳粉加水配制而成，按照代乳粉：水=1：4 的比例加 40 ℃温开水，

充分溶解混匀后饲喂。基础饲粮参考前人研究[23-24]配制，精氨酸组（III组）饲粮添加 1.0% 的 *L*–精氨酸，此添加量根据本课题组前期研究确定，通过添加葡萄糖和 *L*–丙氨酸使 2 种饲粮等能等氮，基础饲粮组成及营养水平见表 1。

表 1　基础饲粮组成及营养水平（干物质基础）

Table 1　Composition and nutrient levels of the basal diet （DM basis）　%

项目 Items	含量 Content
原料 Ingredients	
全脂奶粉 Whole milk powder	58.00
乳清浓缩蛋白 Whey protein concentrate	25.80
酪蛋白 Casein	2.00
葡萄糖 Glucose	0.07
椰子油 Coconut oil	10.00
磷酸氢钙 $CaHPO_4$	0.10
氯化胆碱 Choline chloride	0.10
维生素预混料 Vitamin permix1）	0.10
矿物质预混料 Mineral permix2）	0.50
DL–蛋氨酸 *DL*-Met (98.5%)	0.20
L–苏氨酸 *L*-Thr (98%)	0.07
L–丙氨酸 *L*-Ala (99%)	3.06
合计 Total	100.00
营养水平 Nutrient levels3)	
消化能 DE/(MJ/kg)	20.33
粗蛋白质 CP	25.78
钙 Ca	0.98
有效磷 AP	0.61
总精氨酸 Total Arg	0.65
总组氨酸 Total His	0.86
总异亮氨酸 Total Ile	1.33
总亮氨酸 Total Leu	2.51

总赖氨酸 Total Lys	2.13
总蛋氨酸 Total Met	0.51
总苯丙氨酸 Total Phe	1.15
总苏氨酸 Total Thr	1.27
总色氨酸 Total Trp	0.61
总缬氨酸 Total Val	1.54

[1)]维生素预混料为每千克饲粮提供 The vitamin premix provided the following per kg of the diet：VA 0.94 mg，VD_3 0.01 mg，VE 20 mg，VK_3 1 mg，VB_1 1.5 mg，VB_2 0.1 mg，生物素 biotin 2 mg，VB_6 2 mg，VB_{12} 0.04 mg，烟酸 nicotinic acid 20 mg，*D*–泛酸 *D*-pantothenic acid 15 mg，叶酸 folic acid 1.5 mg。

[2)] 矿物质预混料为每千克饲粮提供 The mineral premix provided the following per kg of the diet：Fe (as ferrous sulfate) 100 mg，Cu (as copper sulfate) 10 mg，Mn (as ferrous sulfate) 5 mg，Zn (as zinc sulfate) 100 mg，Se (as sodium selenite) 0.3 mg，I (as potassium iodide) 0.2 mg。

[3)]消化能、粗蛋白质、钙和有效磷为计算值，氨基酸为实测值。DE, CP, Ca and AP were calculated values, while amino acids were measured values.

1.4 饲养管理

试验在四川农业大学动物营养研究所科研基地进行，所有仔猪单笼饲养于代谢笼中。试验前对圈舍及代谢笼进行全面消毒，试验第 1 周温度控制在 31~32 ℃，之后每周降低 2 ℃，相对湿度控制在 50%~60%。每天饲喂时间为 06:00、09:00、12:00、15:00、18:00、21:00 和 24:00，每次以仔猪吃饱为准，并记录采食量，计算干物质采食量。试验期间不对猪只使用任何抗生素类药物，其余按基地要求进行操作管理。

1.5 样品采集与处理

在正式试验的第 22 天清晨，对各组仔猪进行称重，记录末重。

1.5.1 血液样品采集

在正式试验的第 22 天清晨称重结束后，对各组仔猪进行空腹采血，将采集的前腔静脉血液缓慢倒入玻璃采血管中，3 500 r/min 离心 15 min 制备血清，取吸上清液，做好标记后分装，置于－20 ℃冰箱保存待测。

1.5.2 脏器称重

血液样品采集结束后，对仔猪进行麻醉屠宰。屠宰后，迅速打开仔猪腹腔，分离出心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胸腺以及腹股沟淋巴结，然后小心剔除脏器表面异物并用滤纸吸去脏器表面的血渍，使用电子秤进行称重。

1.5.3　组织样品采集

脏器称重后，分别取脾脏和胸腺组织装于冻存管中，锡箔纸包好，投入液氮速冻，并放入－80 ℃冰箱保存待测。

1.6　测定指标与方法

1.6.1　生长性能

根据仔猪初始体重、干物质采食量和末重计算平均日增重(ADG)和平均日采食量(ADFI)，并计算料重比（F/G）。

1.6.2　脏器指数

使用电子秤对心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胸腺和腹股沟淋巴结称重，计算脏器指数。

脏器指数（g/kg）=脏器重量（g）/体重（kg）。

1.6.3　血清 IgA、IgG 和 IgM 含量

采用上海鑫乐生物科技有限公司的酶联免疫吸附试验（ELISA）试剂盒测定，严格按照说明书进行操作。

1.6.4　脾脏和胸腺基因表达测定

实时定量 PCR 法测定脾脏和胸腺细胞因子基因[包括白细胞介素–1β（*IL*-1*β*）、白细胞介素–2（*IL*-2）、*IL*-6、白细胞介素–10（*IL*-10）、肿瘤坏死因子–α（*TNF*-*α*）、*IFN*-*γ*和转化生长因子–β1（*TGF*-*β*1）]、免疫相关基因[包括 Toll 样受体 2（*TLR*2）、*TLR*4、髓样分化因子 88（*MyD*88）、核转录因子–κB（*NF*-*κB*）和 p38 丝裂原活化蛋白激酶（*p*38 *MAPK*）]和精氨酸代谢基因[包括诱导型一氧化氮合酶（*iNOS*）、内皮型一氧化氮合酶（*eNOS*）、精氨酸酶 1（*ARG*1）和精氨酸酶 2（*ARG*2）]相对表达量。

总 RNA 的提取按照试剂盒（Trizol Reagent,TaKaRa,日本）操作说明进行，RNA 质量检测使用核酸蛋白检测仪（Beckman DU–800,CA,美国）于 260 nm 检测，A260/A280 表示 RNA 的纯度，该比值在 1.8~2.0 说明 RNA 纯度较好。cDNA 的合成按照逆转录试剂盒（Prime Script^{TM} regent kit,TaKaRa,日本），反应结束后－20 ℃保存待用。利用美国国家生物技术信息中心（NCBI）搜索基因序列，运用 Primer 5 进行引物设计，由上海生工生物工程公司合成，引物序列见表 2。用实时定量 PCR 仪（ABI7900HT Real-Time PCR System,ABI,美国）进行测定，反应荧光染料为 SYBR Green I (TaKaRa,日本)。反应体系为 10.0 μL：5.0 μL SYBR Premix Ex Taq^{TM} II(2×)、0.5 μL 上游引物、0.5 μL 下游引物、3.0 μL 双蒸水和 1.0 μL cDNA 模板。通过对 3 个常用内参基因[β–肌动蛋白（β-actin）、磷酸甘油醛脱氢酶（*GAPDH*）和

18S 核糖体 RNA（18S rRNA）]的筛选，分别选择β-actin 和 *GAPDH* 作为脾脏和胸腺的内参基因，使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法计算目的基因相对表达量。

表 2　实时定量 PCR 引物序列及参数

Table 2　Sequences and parameters of primers for the real-time qPCR

基因 Genes	引物序列 Primer sequences （5'—3'）	产物长度 Product size/bp	退火温度 Anneal temperature/°C	GenBank 登录号 GenBank accession number
白细胞介素–1β *IL-1β*	F:CAGCTGCAAATCTCTCACCA R:TCTTCATCGGCTTCTCCACT	85	59.7	NM_214055.1
白细胞介素–1 *IL*-2	F:TGCACTAACCCTTGCACTCA R:GCAATGGCTCCAGTTGTTTCT	83	59.7	NM_213861.1
白细胞介素–6 *IL*-6	F:TTCACCTCTCCGGACAAAAC R:TCTGCCAGTACCTCCTTGCT	122	59.7	NM_001252429.1
白细胞介素–10 *IL*-10	F:TAATGCCGAAGGCAGAGAGT R:GGCCTTGCTCTTGTTTTCAC	134	62.6	NM_214041.1
肿瘤坏死因子–α *TNF-α*	F:CGTGAAGCTGAAAGACAACCAG R:GATGGTGTGAGTGAGGAAAACG	121	59.7	NM_214022.1
干扰素–γ *IFN-γ*	F:ACCAGGCCATTCAAAGGAGC R:CGAAGTCATTCAGTTTCCCAGAG	90	59.7	NM_213948.1
转化生长因子–β1 *TGF-β1*	F:CCTGGGCTGGAAGTGGATT R:GGACCTTGCTGTACTGAGTGTCTA	104	59.7	AF461808.1
Toll 样受体 2 *TLR*2	F:CGGCTTCCAAGGATGGAGAAA R:CAATCCCCAAGACCCATGCT	114	59.7	NM_213761.1
Toll 样受体 4 *TLR*-4	F:TTACAGAAGCTGGTTGCCGT R:TCCAGGTTGGGCAGGTTAGA	152	65.0	GQ304754.1
核转录因子–κB *NF-κB*	F:GTGTGTAAAGAAGCGGGACCT R:CACTGTCACCTGGAAGCAGAG	139	59.7	NM_001114281.1
髓样分化因子 88 *MyD*88	F:CCATTCGAGATGACCCCCTG R:TAGCAATGGACCAGACGCAG	183	59.7	NM_001099923.1

p38 丝裂原活化蛋白激酶 *p38 MAPK*	F:AGTTGAAGCTCATTTTAAGACTCGT R:AGTTCATCTTCGGCATCTGGG	117	59.7	XM_001929490.6
诱导型一氧化氮合酶 *iNOS*	F:GAGCCCAGAGGGCTTTATCA R:TTCTTTGCTGTCTCCGCCAG	129	65.0	U59390.1
内皮型一氧化氮合酶 *eNOS*	F:AGGTGGGGAGCATCACCTAT R:TGGTTGATGAAGTCCCTGGC	175	59.7	NM_214295.1
精氨酸酶 1 *ARG*1	F:CACACCAGTCCATGGAGGTC R:CGTGTTCACCGTCCGAGTTA	151	59.7	AY039112.1
精氨酸酶 2 *ARG*2	F:GGCTGCGGCTCTCACTTAAT R:GGAGTGGACGGACTTCTTCG	148	65.0	XM_001928679.5
β–肌动蛋白 β-actin	F:TCTGGCACCACACCTTCT R:TGATCTGGGTCATCTTCTCAC	114	59.7	DQ178122.1
磷酸甘油醛脱氢酶 *GAPDH*	F:TGAAGGTCGGAGTGAACGGAT R:CACTTTGCCAGAGTTAAAAGCA	74	59.7	NM_001206359.1
18S 核糖体 RNA 18S rRNA	F:GGCATCGTTTATGGTCGGAAC R:GAGCGAAAGCATTTGCCAAG	101	59.7	AY265350.1

1.7 数据统计分析

试验数据首先用 Excel 2010 进行初步整理，然后使用 SPSS 21.0 软件，采用独立样本 *t* 检验对试验数据进行分析，两两比较，II组与I组比较的显著性用 P_1 表示，III组与II组比较的显著性用 P_2 表示，III组与I组比较的显著性用 P_3 表示，以 $P<0.05$ 为差异显著，$0.05\leq P<0.10$ 为有趋势。试验结果以“平均值±标准误”表示。

2 结　果

2.1 低出生重对仔猪生长性能的影响及精氨酸的营养效应

如表 3 所示，与I组相比，II组和III组仔猪末重、ADG、ADFI 和 F/G 显著降低（$P<0.05$）；与II组相比，III组仔猪末重、ADG 和 ADFI 显著提高（$P<0.05$），F/G 有降低的趋势（$P=0.07$）。

表 3　低出生重对仔猪生长性能的影响及精氨酸的营养效应

Table 3　Effects of low birth weight on growth performance of piglets and the nutritional effects of arginine

项目 Items	I组 Group I	II组 Group II	III组 Group III	*P* 值 *P*-value		
				P_1	P_2	P_3

初重 Initial weight/kg	1.96±0.03	1.05±0.04	1.05±0.04	<0.01	0.97	<0.01
末重 Final weight/kg	8.09±0.17	5.67±0.16	6.50±0.12	<0.01	<0.01	<0.01
平均日增重 ADG/(g/d)	291.73±7.28	219.76±66.22	259.52±4.69	<0.01	<0.01	<0.01
平均日采食量 ADFI/(g/d)	212.53±8.52	144.70±4.01	162.56±4.96	<0.01	<0.01	0.01
料重比 F/G	0.73±0.01	0.66±0.01	0.62±0.01	<0.01	0.07	<0.01

2.2　低出生重对仔猪脏器指数的影响及精氨酸的营养效应

如表 4 所示，与I组相比，II组仔猪心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胸腺和腹股沟淋巴结指数无显著差异（P>0.10），III组仔猪胸腺指数和腹股沟淋巴结指数显著提高（P<0.05）；与II组相比，III组仔猪脾脏指数显著提高（P<0.05），胸腺指数有提高的趋势（P=0.07）。

表 4　低出生重对仔猪脏器指数的影响及精氨酸的营养效应

Table 4　Effects of low birth weight on organ indices of piglets and the nutritional effects of arginine

g/kg

项目 Items	I组 Group I	II组 Group II	III组 Group III	P 值 P-value		
				P_1	P_2	P_3
心脏 Heart	5.02±0.42	5.3±0.40	5.25±0.50	0.15	0.81	0.29
肝脏 Liver	20.29±1.51	20.69±1.05	20.97±1.65	0.59	0.66	0.42
脾脏 Spleen	1.32±0.20	1.26±0.16	1.47±0.22	0.25	0.03	0.46
肺脏 Lung	10.51±2.08	10±0.98	10.03±1.02	0.49	0.94	0.52
肾脏 Kidneys	6.95±0.68	6.91±1.10	6.32±0.63	0.93	0.16	0.05
胸腺 Thymus	0.95±0.27	1.02±0.28	1.31±0.37	0.54	0.07	0.02
腹股沟淋巴结 Inguinal lymph nodes	0.12±0.05	0.14±0.05	0.18±0.06	0.39	0.11	0.02

2.3　低出生重对仔猪血清免疫球蛋白含量的影响及精氨酸的营养效应

如表 5 所示，与I组相比，II组仔猪血清 IgG 含量显著降低（P<0.05），III组仔猪血清 IgA 和 IgM 含量显著提高（P<0.05），III组仔猪血清 IgG 含量显著降低（P<0.05）；与II组相比，III组仔猪血清 IgA 含量显著提高（P<0.05），血清 IgM 含量有提高趋势（P=0.05）。

表 5　低出生重对仔猪血清免疫球蛋白含量的影响及精氨酸的营养效应

Table 5　Effects of low birth weight on serum immunoglobulin content of piglets and the nutritional effects of arginine

项目 Items	I组 Group I	II组 Group II	III组 Group III	P 值 P-value		
				P_1	P_2	P_3
免疫球蛋白 A IgA/（μg/mL）	395.09±34.93	479.13±41.30	641.16±28.91	0.14	<0.01	<0.01
免疫球蛋白 G IgG/（mg/mL）	56.51±2.99	37.75±5.02	41.36±2.88	<0.01	0.54	<0.01
免疫球蛋白 M IgM（mg/mL）	1.56±0.23	2.02±0.19	2.54±0.15	0.15	0.05	<0.01

2.4 低出生重对仔猪脾脏和胸腺细胞因子基因表达的影响及精氨酸的营养效应

如表 6 所示，与I组相比，II组仔猪脾脏 *IL*-10、*TNF-α*和 *TGF-β*1 表达量显著降低（$P<0.05$），III组仔猪脾脏 *IFN-γ*表达量显著提高（$P<0.05$），III组仔猪脾脏 *TGF-β*1 表达量显著降低（$P<0.05$），II组仔猪胸腺 *IL*-2 表达量有提高的趋势（$P=0.08$），III组仔猪胸腺 *IL*-10 表达量显著降低（$P<0.05$），III组仔猪胸腺 *IL*-1*β*（$P=0.08$）和 *IL*-6 表达量（$P=0.08$）有降低的趋势；与II组相比，III组仔猪脾脏 *IFN-γ*表达量显著提高（$P<0.05$），胸腺 *IL*-10 表达量（$P=0.06$）和 *TGF-β*1 表达量（$P=0.09$）有降低的趋势。

表 6 低出生重对仔猪脾脏和胸腺细胞因子基因表达的影响及精氨酸的营养效应

Table 6 Effects of low birth weight on the expression of cytokine genes in spleen and thymus of piglets and the nutritional effects of arginine

项目 Items	I组 Group I	II组 Group II	III组 Group III	P 值 P-value		
				P_1	P_2	P_3
脾脏 Spleen						
白细胞介素–1β *IL-1β*	1.00±0.15	1.16±0.16	1.31±0.23	0.49	0.59	0.28
白细胞介素–2 *IL*-2	1.00±0.12	0.82±0.10	1.01±0.13	0.26	0.29	0.97
白细胞介素–6 *IL*-6	1.00±0.13	0.72±0.09	0.82±0.11	0.13	0.51	0.35
白细胞介素–10 IL-10	1.00±0.12	0.67±0.09	0.85±0.17	0.04	0.37	0.49
肿瘤坏死因子–α *TNF-α*	1.00±0.07	0.78±0.05	0.86±0.04	0.02	0.92	0.24
干扰素–γ *IFN-γ*	1.00±0.13	1.26±0.16	1.87±0.22	0.23	0.03	<0.01
转化生长因子–β1 *TGF-β*1	1.00±0.05	0.78±0.05	0.80±0.03	0.01	0.76	<0.01
胸腺 Thymus						
白细胞介素–1β *IL-1β*	1.00±0.09	0.83±0.09	0.75±0.10	0.20	0.59	0.08
白细胞介素–2 *IL*-2	1.00±0.10	1.32±0.14	1.02±0.14	0.08	0.55	0.90
白细胞介素–6 *IL*-6	1.00±0.08	0.90±0.08	0.78±0.09	0.41	0.32	0.08

白细胞介素–10 IL-10	1.00±0.06	0.87±0.05	0.71±0.06	0.11	0.06	<0.01
肿瘤坏死因子–α *TNF-α*	1.00±0.07	0.96±0.14	0.86±0.13	0.89	0.37	0.29
干扰素–γ *IFN-γ*	1.00±0.12	1.12±0.12	1.00±0.10	0.48	0.45	0.98
转化生长因子–β1 *TGF-β1*	1.00±0.08	1.02±0.08	0.80±0.09	0.88	0.09	0.11

2.5 低出生重对仔猪脾脏和胸腺免疫相关基因表达的影响及精氨酸的营养效应

如表 7 所示，与I组相比，II组仔猪脾脏 *TLR*2、*NF-κB*、*p*38 *MAPK* 和 *MyD*88 的表达量显著降低（*P*<0.05），III组仔猪脾脏 *NF-κB* 表达量显著降低（*P*<0.05），II组仔猪胸腺 *p*38 *MAPK* 和 *MyD*88 表达量显著降低（*P*<0.05），II组仔猪胸腺 *NF-κB* 表达量有降低的趋势（*P*=0.09），III组仔猪胸腺 *TLR*4、*NF-κB*、*p*38 *MAPK* 和 *MyD*88 表达量显著降低（*P*<0.05）；与II组相比，III组仔猪脾脏 *p*38 *MAPK* 表达量有提高的趋势（*P*=0.08），胸腺 *TLR*4 表达量有降低的趋势（*P*=0.06）。

表 7 低出生重对仔猪脾脏和胸腺免疫相关基因表达的影响及精氨酸的营养效应

Table7 Effects of low birth weight on the expression of immune related genes in spleen and thymus of piglets and the nutritional effects of arginine

项目 Items	I组 Group I	II组 Group II	III组 Group III	*P* 值 *P*-value		
				P_1	P_2	P_3
脾脏 Spleen						
Toll 样受体 2 *TLR*2	1.00±0.08	0.74±0.07	0.86±0.07	0.03	0.27	0.21
Toll 样受体 4 *TLR*4	1.00±0.11	0.97±0.09	0.88±0.11	0.86	0.51	0.44
核转录因子–κB *NF-κB*	1.00±0.07	0.80±0.04	0.81±0.03	0.02	0.83	0.02
p38 丝裂原活化蛋白激酶 *p*38 *MAPK*	1.00±0.10	0.72±0.07	0.94±0.10	0.03	0.08	0.68
髓样分化因子 88 *MyD*88	1.00±0.06	0.81±0.05	0.93±0.05	0.02	0.61	0.37
胸腺 Thymus						
Toll 样受体 2 *TLR*2	1.00±0.08	0.91±0.06	0.94±0.11	0.39	0.80	0.69
Toll 样受体 4 *TLR*4	1.00±0.06	0.87±0.05	0.71±0.06	0.11	0.06	<0.01
核转录因子–κB *NF-κB*	1.00±0.05	0.85±0.06	0.82±0.04	0.09	0.74	0.04
p38 丝裂原活化蛋白激酶 *p*38 *MAPK*	1.00±0.05	0.84±0.05	0.78±0.06	0.03	0.46	<0.01
髓样分化因子 88 *MyD*88	1.00±0.04	0.85±0.04	0.80±0.07	0.02	0.61	0.01

2.6 低出生重对仔猪脾脏和胸腺精氨酸代谢基因表达的影响及精氨酸的营养效应

如表 8 所示，与I组相比，II组仔猪脾脏 *iNOS* 表达量有降低的趋势（*P*=0.07），II组仔

猪脾脏 *ARG*1 表达量有提高的趋势（P=0.09），III组仔猪脾脏 *iNOS*（P=0.08）和 *ARG*2（P=0.07）表达量有降低的趋势，II组仔猪胸腺 *ARG*2 表达量显著降低（P<0.05），II组仔猪胸腺 *iNOS* 表达量有降低的趋势（P=0.07），III组仔猪胸腺 *iNOS*、*ARG*1 和 *ARG*2 表达量显著降低（P<0.05），III组仔猪胸腺 *eNOS* 表达量有降低的趋势（P=0.06）；与II组相比，III组仔猪脾脏和胸腺 *iNOS*、*eNOS*、*ARG*1 和 *ARG*2 表达量无显著差异（P>0.10）。

表 8　低出生重对仔猪脾脏和胸腺精氨酸代谢基因表达的影响及精氨酸的营养效应

Table 8　Effects of low birth weight on the expression of arginine metabolism genes in spleen and thymus of piglets and the nutritional effects of arginine

项目 Items	I组 Group I	II组 Group II	III组 Group III	P 值 P-value		
				P_1	P_2	P_3
脾脏 Spleen						
诱导型一氧化氮合酶 *iNOS*	1.00±0.08	0.79±0.07	0.78±0.09	0.07	0.92	0.08
内皮型一氧化氮合酶 *eNOS*	1.00±0.09	1.07±0.09	1.07±0.14	0.82	0.54	0.66
精氨酸酶 1 *ARG*1	1.00±0.15	1.49±0.24	1.50±0.37	0.09	0.33	0.95
精氨酸酶 2 *ARG*2	1.00±0.11	0.86±0.08	0.75±0.06	0.32	0.31	0.07
胸腺 Thymus						
诱导型一氧化氮合酶 *iNOS*	1.00±0.12	0.66±0.13	0.61±0.12	0.07	0.79	0.04
内皮型一氧化氮合酶 *eNOS*	1.00±0.11	0.89±0.11	0.71±0.09	0.48	0.24	0.06
精氨酸酶 1 *ARG*1	1.00±0.09	0.81±0.09	0.68±0.04	0.18	0.21	0.01
精氨酸酶 2 *ARG*2	1.00±0.06	0.75±0.06	0.78±0.06	0.01	0.72	0.02

3　讨　论

3.1　低出生重对仔猪生长性能的影响及精氨酸的营养效应

低出生重导致仔猪生长性能下降，给养猪产业带来负面影响。He 等[23]研究结果表明，与正常出生重仔猪相比，IUGR 仔猪 21 日龄断奶体重和 ADG 显著降低。本研究结果表明，与I组相比，II组仔猪末重、ADG、ADFI 和 F/G 显著降低，本研究结果与前人研究结果一致，说明低出生重降低仔猪生长性能。精氨酸是幼龄哺乳动物生长的必需氨基酸，研究发现猪乳中精氨酸含量较低[13]，每头 7 日龄的仔猪每天精氨酸需要量为 2.7 g，而猪乳只能提供 1.06 g[14]。哺乳仔猪 7~14 日龄期间血液循环中精氨酸及其前体瓜氨酸、鸟氨酸的含量显著降低[11-12]，Kim 等[15]在哺乳仔猪配方乳中添加适量精氨酸，显著提高了仔猪血浆精氨酸含量和生

长性能。Wang 等[22]在 7 日龄 IUGR 仔猪饲粮中添加 0.6%精氨酸，显著提高了 IUGR 仔猪的生长性能。本研究结果表明，与II组相比，III组仔猪末重、ADG 和 ADFI 显著提高，F/G 有降低的趋势，本研究结果与前人研究结果一致，说明精氨酸可以促进低出生重仔猪的生长发育。本研究结果表明，与I组相比，III组仔猪末重、ADG 和 ADFI 显著降低，说明本研究中，饲粮精氨酸添加还未能使低出生重仔猪生长性能达到正常出生重仔猪的水平。

3.2　低出生重对仔猪脏器指数的影响及精氨酸的营养效应

仔猪脏器指数是其主要的生物学特性指标之一，该指标的高低一定程度上可以反映其功能的大小。Wiyaporn 等[25]研究结果表明，与同日龄的正常出生重仔猪相比，初生和 7 日龄的低出生重仔猪肝脏、脾脏和肾脏指数均无显著差异。Hu 等[8]研究结果表明，28 日龄的 IUGR 仔猪与正常出生重仔猪相比，心脏、肝脏、脾脏和肾脏指数无显著差异。本研究结果表明，与I组相比，II组仔猪心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胸腺和腹股沟淋巴结指数无显著差异，本研究结果与前人研究结果一致，说明低出生重对仔猪脏器发育无显著影响。Tan 等[16]研究表明，饲粮添加 0.2%和 0.8%精氨酸使 14 日龄仔猪脾脏指数分别提高 32%和 14%，饲粮添加 0.6%精氨酸使其胸腺指数提高 150%。本研究结果表明，与II组相比，III组仔猪脾脏指数显著提高，胸腺指数有提高的趋势，本研究结果与前人研究结果一致，说明精氨酸促进低出生重仔猪脾脏和胸腺的发育。本研究结果表明，与I组相比，III组仔猪胸腺指数和腹股沟淋巴结指数显著提高，说明本研究中，饲粮添加精氨酸使低出生重仔猪胸腺发育达到了正常出生重仔猪的水平。

3.3　低出生重对仔猪血清免疫球蛋白含量的影响及精氨酸的营养效应

血清免疫球蛋白是介导仔猪体液免疫的主要抗体，其中 IgG 含量最高。钟翔[9]研究结果表明，7 日龄 IUGR 仔猪与正常出生重仔猪相比，血清 IgG 含量降低 20.8%。本研究结果表明，与I组相比，II组仔猪血清 IgG 含量显著降低，本研究结果与前人研究结果一致，说明低出生重降低仔猪体液免疫功能。精氨酸添加量影响低出生重仔猪血清免疫球蛋白的分泌。范苗[26]研究结果表明，饲粮每天添加 250、375 和 500 mg/kg 精氨酸使 21 日龄仔猪血清 IgA 含量分别提高 33.33%、58.10%和 33.33%，仅有每天添加 250 mg/kg 精氨酸使血清 IgG 含量提高 17.68%。Tan 等[16]研究结果表明，饲粮添加 0.6%~0.8%精氨酸使 14 日龄仔猪血清 IgM 含量提高 150%~200%，添加 0.4%~0.8%精氨酸使 21 日龄仔猪血清 IgM 含量提高 62%~91%；仅有添加 0.2%精氨酸使 21 日龄仔猪血清 IgG 含量提高 12%，高于 0.2%的添加量不能使其进一步提高。本研究结果表明，与II组相比，III组仔猪血清 IgA 含量显著提高，血清 IgM 含

量有提高趋势，本研究结果与前人研究结果一致，说明精氨酸通过促进免疫球蛋白的分泌，提高仔猪体液免疫功能，但精氨酸的最佳添加量有待进一步研究。本研究结果表明，与I组相比，III组仔猪血清 IgA 和 IgM 含量显著提高，血清 IgG 含量显著降低，说明本研究中，饲粮添加精氨酸使低出生重仔猪血清 IgA 和 IgM 含量达到了正常出生重仔猪的水平。

3.4　低出生重对仔猪脾脏和胸腺细胞因子基因表达的影响及精氨酸的营养效应

细胞因子主要是由免疫细胞[如单核、巨噬细胞、T 细胞、B 细胞及自然杀伤(NK)细胞等]经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质，是免疫系统重要的组成部分。TNF-α由肥大细胞、巨噬细胞和 T 细胞分泌，可募集嗜中性粒细胞和巨噬细胞到感染部位，增强对病原体的清除能力[27-28]。IL-10 由 Th2 细胞、巨噬细胞和肥大细胞这 3 种免疫细胞分泌[29]，具有抑制 Th1 细胞活化的作用[30]。TGF-β1 由 T 细胞和单核细胞分泌，具有干预 naive T 细胞的分化，抑制巨噬细胞激活和效应性 T 细胞增殖，降低促炎细胞效应的作用[31]。IL-2 主要由 Th1 细胞分泌，具有诱导细胞毒性 T 细胞、巨噬细胞和 NK 细胞活化的功能[32]。有研究结果表明，与同日龄正常出生重仔猪相比，初生 IUGR 仔猪血清 IL-10 含量显著降低，血清 TNF-α含量有降低的趋势，回肠 TNF-α含量以及 *IL*-10 和 *TNF-α*表达量显著降低[33]，7 日龄和 21 日龄 IUGR 仔猪血清 IL-10 含量显著降低[7,27]。也有研究结果表明，与同日龄正常出生重仔猪相比，初生 IUGR 仔猪结肠 *IL*-6 基因表达量显著提高[28]，19 日龄 IUGR 仔猪小肠近端 *TNF-α*表达量显著提高[34]。本研究结果表明，与I组相比，II组仔猪脾脏 *IL*-10、*TNF-α*和 *TGF-β*1 的表达量显著降低，胸腺 *IL*-2 表达量有提高的趋势，本研究结果与前人研究结果一致，说明低出生重影响仔猪细胞因子的表达，但在不同组织所得到的结果会有不同。仔猪脾脏和胸腺富含 T 细胞，T 细胞主要介导细胞免疫，对细胞因子分泌的调节也具有重要的作用。林燕等[6]研究结果表明，与正常出生重仔猪相比，1 日龄 IUGR 仔猪 $CD4^{+}CD8^{+}$T 细胞（双阳性细胞）占胸腺总 T 细胞的比例显著低于正常出生重仔猪。Dong 等[33]研究结果表明，与初生正常出生重仔猪相比，IUGR 仔猪血液中的 CD4/CD8 值显著降低，脾脏 CD8 水平显著提高，胸腺 CD4 表达量显著提高。目前关于低出生重仔猪脾脏和胸腺 T 细胞的研究较少，细胞因子分泌异常与 T 细胞的关系需要进一步的研究。曲红焱[17]研究结果表明，饲粮添加精氨酸提高环磷酰胺导致的仔猪血清 IFN-γ含量的降低。韩杰[18]研究结果表明，饲粮添加精氨酸显著改善环磷酰胺导致的仔猪血中白细胞数量、淋巴细胞比例和 IFN-γ含量的降低。IFN-γ主要由 Th1 细胞分泌，能够激活巨噬细胞，具有高度生物学活性，且具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用，*IFN-γ*基因在转录水平受到严格的调控[35]。本研究结果表明，与II组相比，III组仔猪脾脏 *IFN-γ*表达量显著提高，胸腺 *IL*-10 和 *TGF-β*1 表达量有降低的趋

势，本研究结果与前人研究结果一致，说明饲粮添加精氨酸改善了低出生重仔猪脾脏细胞因子的表达。本研究结果表明，与I组相比，III组仔猪脾脏 *IFN-γ*表达量显著提高，*TGF-β*1 表达量显著降低，胸腺 *IL*-10 表达量显著降低，胸腺 *IL*-1*β*和 *IL*-6 表达量有降低的趋势，说明本研究中，饲粮添加精氨酸改善了低出生重仔猪脾脏 *IFN-γ*和胸腺 *IL*-2 的表达。

3.5　低出生重对仔猪脾脏和胸腺免疫相关基因表达的影响及精氨酸的营养效应

Toll 样受体是一类模式识别受体，可以识别病原体相关分子模式，并激活 NF-κB 和 MAPK 信号途径，在机体的免疫防御中发挥重要的作用。TLR2 是 Toll 样受体中的一种，可识别肽聚糖、脂肽和脂蛋白等病原相关分子模式，还可以与其他 Toll 样受体形成异源二聚体识别 TLR2 的配体，属于 MyD88 依赖型，TLR2 识别其配体后，胞内区 Toll 样受体与接头分子 MyD88 结合，并与白细胞介素–1 受体相关激酶（IRAK）和肿瘤坏死因子受体相关因子 6（TRAF6）等分子相互作用，激活 NF-κB，引起多种与免疫有关的细胞因子分泌，如 IL-2、TNF-α和 IFN-γ等[36]。p38 MAPK 属于 MAPK 家族，活化的 p38 MAPK 可激活转录激活因子–2（ATF-2）、活化 T 细胞核因子（NF-AT）及 NF-κB 等转录因子，从而促进 IFN-γ 的分泌[37]。Zhong 等[7]研究结果表明，与正常出生重仔猪相比，7 日龄 IUGR 仔猪空肠和回肠 NF-κB 蛋白含量显著降低。本研究结果表明，与I组相比，II组仔猪脾脏 *TLR*2、*NF-κB*、*MyD*88 和 *p*38 *MAPK* 表达量显著降低，胸腺 *p*38 *MAPK* 和 *MyD*88 表达量显著降低，胸腺 *NF-κB* 表达量有降低的趋势，本研究结果与前人研究结果一致，说明低出生重仔猪脾脏和胸腺 NF-κB 和 p38 MAPK 信号途径受损。精氨酸可以调节免疫相关信号途径，改善仔猪免疫功能。Chen 等[19]研究结果表明，仔猪饲粮添加精氨酸抑制脾脏、肝脏、腹股沟淋巴结 TLR4-MyD88 信号通路的过度激活缓解免疫应激。Li 等[20]研究结果表明，饲粮添加精氨酸抑制肝脏 TLR4-NF-κB 信号途径，缓解大肠杆菌造成的损伤。本研究结果表明，与II组相比，III组仔猪脾脏 p38 MAPK 表达量有提高的趋势，胸腺 *TLR*4 表达量有降低的趋势，本研究结果与前人研究结果一致，说明精氨酸对低出生重仔猪脾脏和胸腺免疫相关基因表达有调节作用，但是否可以通过提高 *p*38 *MAPK* 表达量改善低出生重仔猪脾脏免疫功能，有待进一步研究。本研究结果表明，与I组相比，III组仔猪脾脏 *NF-κB* 表达量显著降低，胸腺 *TLR*4、*NF-κB*、*p*38 *MAPK* 和 *MyD*88 表达量显著降低，说明本研究中，饲粮添加精氨酸使低出生重仔猪脾脏 *TLR*2、*TLR*2、*MyD*88 和 *p*38 *MAPK* 表达量达到了正常出生重仔猪的水平。

3.6　低出生重对仔猪脾脏和胸腺精氨酸代谢基因表达的影响及精氨酸的营养效应

一氧化氮是一种重要的内源性信使分子，参与体内的免疫调节。精氨酸在一氧化氮合酶

（NOS）的作用下生成一氧化氮，是体内一氧化氮生成的唯一途径[38]。NOS 有 2 种重要的亚型，其中 eNOS 参与生理水平一氧化氮的生成，细菌内毒素、IL-1β及 TNF-α等可诱导 iNOS 的生成，产生大量的一氧化氮[39]。精氨酸酶催化精氨酸生成鸟氨酸和尿素，是体内另外一条利用精氨酸的途径，精氨酸酶可竞争性抑制 NOS 的活性[39]。精氨酸酶有 2 种亚型，*ARG*1 主要在肝脏中表达而 *ARG*2 在多种组织有不同程度的表达[40]。NOS 和精氨酸酶受到 Th1 和 Th2 型细胞因子的调节，Th1 型细胞因子诱导 *NOS* 的表达，Th2 型细胞因子诱导精氨酸酶的表达[39]。本研究结果表明，与I组相比，II组仔猪脾脏 *iNOS* 表达量有降低的趋势，脾脏 *ARG*1 表达量有升高的趋势，胸腺 *iNOS* 表达量有降低的趋势，胸腺 *ARG*2 表达量显著降低，说明低出生重降低了仔猪胸腺对精氨酸的催化利用。饲粮添加精氨酸可以调节精氨酸在体内的代谢过程[41-42]。Huang 等[43]研究结果表明，饲粮添加 0.8%精氨酸显著提高 14 日龄仔猪十二指肠黏膜一氧化氮含量和 21 日龄仔猪空肠黏膜 NOS 活性和血浆鸟氨酸含量；饲粮添加 0.4%精氨酸显著提高 21 日龄仔猪血浆鸟氨酸含量和空肠黏膜精胺含量。本研究结果表明，与低出生重仔猪相比，饲粮添加精氨酸对仔猪脾脏和胸腺 *ARG*1、*ARG*2、*iNOS* 和 *eNOS* 表达量均无显著影响，本研究结果与前人研究结果不一致，原因可能是添加剂量、添加时间以及试验条件的不同。本研究结果表明，与I组相比，III组仔猪脾脏 *iNOS* 和 *ARG*2 表达量有降低的趋势，胸腺 *iNOS*、*ARG*1 和 *ARG*2 表达量显著降低，胸腺 *eNOS* 表达量有降低的趋势，说明本研究中，饲粮添加精氨酸未能改善低出生重仔猪胸腺精氨酸代谢基因表达。

4 结 论

① 与正常出生重仔猪相比，低出生重仔猪生长性能显著降低，血清 IgG 含量显著降低，脾脏 *IL*-10、*TNF-α*、*TGF-β*1、*TLR*2、*NF-κB*、*p*38 *MAPK* 和 *MyD*88 表达量显著降低，胸腺 *p*38 *MAPK*、*MyD*88 和 *ARG*2 表达量显著降低。

② 饲粮添加 1.0%精氨酸显著提高了低出生重仔猪生长性能、血清 IgA 含量、脾脏指数和脾脏 *IFN-γ*表达量。

③ 饲粮添加 1.0%精氨酸有改善低出生重仔猪免疫功能的作用，部分指标可达到正常出生重仔猪的水平。

参考文献：

[1] QUESNEL H,BROSSARD L,VALANCOGNE A,et al.Influence of some sow characteristics on within-litter variation of piglet birth weight[J].Animal,2008,2(12):1842–1849.

[2] WU G,BAZER F W,WALLACE J M,et al.Board-invited review:intrauterine growth retardation:implications for the animal sciences[J].Journal of Animal

Science,2006,84(9):2316–2337.

[3] WU G Y,BAZER F W,DATTA S,et al.Intrauterine growth retardation in livestock:implications,mechanisms and solutions[J].Archiv Fur Tierzucht,2008,51(Suppl.1):4–10.

[4] QUINIOU N,DAGORN J,GAUDRÉ D.Variation of piglets' birth weight and consequences on subsequent performance[J].Livestock Production Science,2002,78(1):63–70.

[5] MICHIELS J,DE VOS M,MISSOTTEN J,et al.Maturation of digestive function is retarded and plasma antioxidant capacity lowered in fully weaned low birth weight piglets[J].British Journal of Nutrition,2013,109(1):65–75.

[6] 林燕,王军军,王晓秋,等.宫内生长迟缓仔猪 T 细胞的发育研究[J].中国畜牧杂志,2009,45(21):13–16.

[7] ZHONG X,LI W,HUANG X X,et al.Impairment of cellular immunity is associated with overexpression of heat shock protein 70 in neonatal pigs with intrauterine growth retardation[J].Cell Stress and Chaperones,2012,17(4):495–505.

[8] HU L,PENG X,CHEN H,et al.Effects of intrauterine growth retardation and *Bacillus subtilis* PB6 supplementation on growth performance,intestinal development and immune function of piglets during the suckling period[J].European Journal of Nutrition,2017,56(4):1753–1765.

[9] 钟翔.Hsp70 介导 IUGR 仔猪早期免疫功能损伤的机理及谷氨酰胺的营养调控研究[D].博士学位论文.南京:南京农业大学,2010.

[10] WU G,MORRIS S M,Jr.Arginine metabolism:nitric oxide and beyond[J].Biochemical Journal,1998,336(1):1–17.

[11] FLYNN N E,KNABE D A,MALLICK B K,et al.Postnatal changes of plasma amino acids in suckling pigs[J].Journal of Animal Science,2000,78(9):2369–2375.

[12] YIN F G,YIN Y L,LI T J,et al.Developmental changes of serum amino acids in suckling piglets[J].Journal of Food Agriculture and Environment,2011,9(2):322–327.

[13] WU G,KNABE D A.Free and protein-bound amino acids in sow's colostrum and milk[J].The Journal of Nutrition,1994,124(3):415–424.

[14] WU G,KNABE D A,KIM S W.Arginine nutrition in neonatal pigs[J].The Journal of Nutrition,2004,134(10 Suppl):2783S–2790S.

[15] KIM S W,WU G.Dietary arginine supplementation enhances the growth of milk-fed young pigs[J].Journal of Nutrition,2004,134(3):625–630.

[16] TAN B,LI X G,KONG X F,et al.Dietary *L*-arginine supplementation enhances the immune status in early-weaned piglets[J].Amino Acids,2009,37(2):323–331.

[17] 曲红焱.*L*-精氨酸对冷应激仔猪血液生化指标及免疫功能的影响[D].硕士学位论文.大庆:黑龙江八一农垦大学,2010.

[18] 韩杰.精氨酸对脂多糖和环磷酰胺刺激仔猪免疫功能的影响[D].硕士学位论文.武汉:武汉轻工大学,2009.

[19] CHEN Y,CHEN D W,TIAN G,et al.Dietary arginine supplementation alleviates immune challenge induced by *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis bacterin potentially through the Toll-like receptor 4-myeloid differentiation factor 88 signalling pathway in weaned piglets[J].The British Journal of Nutrition,2012,108(6):1069–1076.

[20] LI Q,LIU Y L,CHE Z Q,et al.Dietary *L*-arginine supplementation alleviates liver injury caused by *Escherichia coli* LPS in weaned pigs[J].Innate Immunity,2012,18(6):804–814.

[21] MORISE A,LOUVEAU I,LE HUËROU-LURON I.Growth and development of adipose tissue and gut and related endocrine status during early growth in the pig:impact of low birth weight.[J].Animal,2008,2(1):73–83.

[22] WANG Y X,ZHANG L L,ZHOU G L,et al.Dietary *L*-arginine supplementation improves the intestinal development through increasing mucosal Akt and mammalian target of rapamycin signals in intra-uterine growth retarded piglets[J].British Journal of Nutrition,2012,108(8):1371–1381.

[23] HE Q H,REN P P,KONG X F,et al.Intrauterine growth restriction alters the metabonome of the serum and jejunum in piglets[J].Molecular Biosystems,2011,7(7):2147–2155.

[24] HAN F,HU L,XUAN Y,et al.Effects of high nutrient intake on the growth performance,intestinal morphology and immune function of neonatal intra-uterine growth-retarded pigs[J].British Journal of Nutrition,2013,110(10):1819–1827.

[25] WIYAPORN M,THONGSONG B,KALANDAKANOND-THONGSONG S.Growth and small intestine histomorphology of low and normal birth weight piglets during the early suckling period[J].Livestock Science,2013,158(1/2/3):215–222.

[26] 范苗.添加不同水平的精氨酸对新生仔猪生长性能、免疫性能及胃肠道发育的影响[D].硕士学位论文.保定:河北农业大学,2011.

[27] CHE L Q,HU L,LIU Y,et al.Dietary nucleotides supplementation improves the intestinal

development and immune function of neonates with intra-uterine growth restriction in a pig model[J].PLoS One,2016,11(6):e0157314.

[28] D'INCA R,GRAS-LE G C,CHE L,et al.Intrauterine growth restriction delays feeding-induced gut adaptation in term newborn pigs[J].Neonatology,2011,99(3):208–216.

[29] LI P,YIN Y L,LI D,et al.Amino acids and immune function[J].British Journal of Nutrition,2007,98(2):237–252.

[30] 朱永红.肥大细胞在感染及免疫中的作用研究进展[J].国外医学免疫学分册,1999,22(2):96–98.

[31] 张伟,胡可胜,孙续国.TGF-β1 对单核细胞来源的树突状细胞表型和功能的影响[J].细胞与分子免疫学杂志,2009,25(12):1101–1102.

[32] 葛艳玲,朱启镕.白细胞介素-2 基因多态性研究进展[J].实用儿科临床杂志,2006,21(3):174–176.

[33] DONG L,ZHONG X,AHMAD H,et al.Intrauterine growth restriction impairs small intestinal mucosal immunity in neonatal piglets[J].Journal of Histochemistry & Cytochemistry,2014,62(7):510–518.

[34] WANG W,DEGROOTE J,VAN GINNEKEN C,et al.Intrauterine growth restriction in neonatal piglets affects small intestinal mucosal permeability and mRNA expression of redox-sensitive genes[J].FASEB Journal,2015,30(2):863–873.

[35] 潘晓梅.猪干扰素-γ的表达、纯化及生物学活性研究[D].硕士学位论文.乌鲁木齐:新疆农业大学,2008.

[36] KAWAI T,AKIRA S.TLR signaling[J].Cell Death and Differentiation,2006,13(5):816–825.

[37] 冯宪军.p38 MAPK 对结核病人 T 细胞的亚群分化及分泌 IFN-γ调节作用研究[D].硕士学位论文.遵义:遵义医学院,2006.

[38] MORRIS S M,Jr.Arginine:master and commander in innate immune responses[J].Science Signaling,2010,3(135):pe27.

[39] POPOVIC P J,ZEH III H J,OCHOA J B.Arginine and immunity[J].The Journal of Nutrition,2007,137(2):1681S–1686S.

[40] LI P,KIM S W,LI X L,et al.Dietary supplementation with cholesterol and docosahexaenoic acid increases the activity of the arginine-nitric oxide pathway in tissues of young pigs[J].Nitric Oxide,2008,19(3):259–265.

[41] 曾静,罗海吉.*L*-精氨酸对热应激小鼠免疫功能的影响及其可能机制[D].硕士学位论文.广州:中国人民解放军第一军医大学,2003.

[42] GUO Y W,SHI B L,YAN S M,et al.Effects of arginine on cytokines and nitric oxide synthesis in broilers[J].Journal of Animal & Plant Sciences,2015,25(2):366–371.

[43] HUANG L,JIANG Z Y,LIN Y C,et al.Effects of *L*-arginine on intestinal development and endogenous arginine-synthesizing enzymes in neonatal pigs[J].African Journal of Biotechnology,2013,10(40):7915–7925.

Effects of Low Birth Weight on Immune Function of Piglets and the Nutritional Effects of Arginine

TIAN Yihang CHEN Daiwen YU Bing HE Jun YU Jie MAO Xiangbing LUO Yuheng HUANG Zhiqing LUO Junqiu ZHENG Ping*

(*Key Laboratory for Animal Disease-Resistance Nutrition of Ministry of Education, Institute of Animal Nutrition, Sichuan Agricultural University, Ya'an* 625014*, China*)

Abstract: The aim of this study was to investigate the effects of low birth weight (LBW) on immune function, and the nutritional effects of arginine supplementation for piglets. A total of 30 piglets (4 days old) including ten normal birth weight (NBW) and twenty LBW were selected. NBW piglets were fed with a basal diet (group I), and LBW piglets were fed with the basal diet (group II) and the basal diet supplemented with 1.0% *L*-arginine (group III), respectively. The experiment lasted for 21 days feeding the artificial milk. The results showed as follows: 1) compared with group I, the final weight, average daily gain (ADG) and average daily feed intake (ADFI) were significantly decreased (P<0.05), the serum immunoglobulin G (IgG) content was significantly decreased (P<0.05), the gene expression levels of tumor necrosis factor-α, interleukin-10 and transforming growth factor-β1 in spleen were significantly decreased (P<0.05), the gene expression levels of Toll-like receptor 2, nuclear factor-κB, myeloid differentiation factor 88 (*MyD*88) and p38 mitogen-activated protein kinase (*p*38 *MAPK*) in spleen were significantly decreased (P<0.05), the gene expression levels of *p*38 *MAPK* and *MyD*88 in thymus were significantly decreased (P<0.05), and the arginase 2 (*ARG*2) gene expression level in thymus was significantly decreased (P<0.05) of piglets in group II. 2) Compared with group II, the final weight, ADG and ADFI were significantly increased (P<0.05), the ratio of feed to gain trended to

be increased (P=0.07), the spleen index was significantly increased (P<0.05) and the thymus index tended to be increased (P=0.07), the serum immunoglobulin A (IgA) content was significantly increased and the serum immunoglobulin M (IgM) content tended to be increased (P=0.05), the interferon-γ (*IFN-γ*) gene expression level in spleen was significantly increased (P<0.05), and the *p*38 *MAPK* gene expression level in spleen tended to be increased (P=0.08) of piglets in group III. In conclusion, under the experimental conditions, the LBW decreases growth performance and serum IgG content, down-regulates the expression level of cytokine genes in spleen, decreases the expression levels of immune function-related genes in spleen and thymus, and reduces *ARG*2 gene expression level in thymus of piglets. Dietary 1.0% arginine increases growth performance, serum contents of IgA and IgM, spleen index, and *IFN-γ* gene expression level in spleen, suggesting that arginine improves the immune functions of LBW piglets, some indices can reach the level of NBW piglets.

Key words: low birth weight; arginine; organ index; immune; cytokine

---

*Corresponding author, associate professor, E-mail: zpind05@163.com (责任编辑　田艳明)